

PENTALFA: REPRODUCTIEVE GENEESKUNDE EN CHIRURGIE¹**Is reproductieve chirurgie effectief in de behandeling van subfertiliteit?**J. BOSTEELS^{2, 5, 6}, S. WEYERS³, T. D'HOOGHE⁴**Samenvatting**

Het belang van reproductieve chirurgie neemt af door de alomtegenwoordige beschikbaarheid van technieken van medisch begeleide voortplanting (MBV), maar een solide epidemiologisch bewijs voor deze evolutie ontbreekt. Om deze reden verrichtten wij een systematisch literatuuronderzoek. De methodologische kwaliteit van de 64 geïdentificeerde gerandomiseerde studies was middelmatig. De laparoscopische behandeling van minimale en milde endometriose verhoogt meer dan waarschijnlijk de kans op zwangerschap, maar de 2 gerandomiseerde studies melden tegenstrijdige resultaten. De excisie van de cystewand van een ovarieel endometrioom verhoogt de kans op spontane zwangerschap (RR: 2,8; 95%-BI: 1,4-5,5). Laparoscopische kapseldrilling geeft minstens even hoge kansen op zwangerschap vergeleken met gonadotrofinestimulatie (RR: 1,0; 95%-BI: 0,83-1,2) maar vermindert de kans op meerlingzwangerschap (RR: 0,16; 95%-BI: 0,04-0,58). Het verwijderen van een hydrosalpinx vóór in-vitrofertilisatie (ivf) verhoogt de kans op zwangerschap (RR: 1,9; 95%-BI: 1,4-2,7). De hysteroscopische verwijdering van poliepen vóór intra-uteriene inseminatie (IUI) verhoogt de kans op zwangerschap (RR: 2,2; 95%-BI: 1,6-3,1). Het verwijderen van submuceuze myomen verhoogt de kans op zwangerschap (RR: 2,2, 95%-BI 1,6-2,9). Het verwijderen van intramurale/subserieuze myomen toont een voordelige trend die niet significant is (RR: 1,2; 95%-BI: 0,75-1,9). Bij patiënten met herhaald falen van ivf verhoogt een hysteroscopie de kans op zwangerschap, zelfs wanneer er geen pathologie aanwezig is (RR: 1,6; 95%-BI: 1,3-1,9).

Wij besluiten dat er evidentie is van voordeel voor sommige reproductieve chirurgische interventies. Vanwege de beperkte evidentie lijkt het voorzichtig om op dit ogenblik nog geen op epidemiologisch bewijs gefundeerde richtlijnen uit te schrijven voor reproductieve chirurgie. Daarom werden in dit systematisch literatuuroverzicht enkel „levels of evidence” toegekend. Er is nood aan verder onderzoek om de kosteneffectiviteit te bepalen van reproductieve chirurgie in vergelijking met MBV.

Inleiding

De rol van de reproductieve chirurgie lijkt af te nemen door de wereldwijde beschikbaarheid van medisch begeleide voortplanting (MBV) (1). Deze evolutie lijkt echter niet onderbouwd te zijn door solide epidemiologisch

bewijs, hoewel een prognosegeoriënteerde benadering vaak naar voren wordt geschoven als motivatie. De laparoscopische exereze van matige en ernstige endometriose wordt in sommige centra pas overwogen wanneer conceptie uitblijft na meerdere in-vitrofertilisatie(ivf)-cycli, mogelijk omdat de chirurgische behandeling van deze reproductieve stoornis een doorgedreven chirurgische competentie vergt die mogelijk niet in alle centra voor MBV aanwezig is (2, 3). Verschillende onderzoekers stellen bovendien voor om de laparoscopie niet langer een sleutelpositie te geven in het diagnostisch bilan omdat heel vaak geen ofwel enkel minimale pathologie met onzekere weerslag op de vruchtbaarheid wordt aangetoond (4, 5). Eenzelfde probleem lijkt te bestaan bij de hysteroscopie: enerzijds is dit een minimaal invasief en kosteneffectief onderzoek voor wat de indicaties in de algemene gynaecologische praktijk betreft, doch anderzijds is het aantal gerandomiseerde studies dat de effectiviteit van hysteroscopische behandeling in de subfertiele populatie aantoonde heel beperkt (6).

¹ Interactief Postgraduaat Onderwijs in het kader van het „Pentalfa”-project georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde K.U.Leuven (<http://www.med.kuleuven.be/pentalfa>); centrale moderator van deze sessie: prof. dr. T. D'Hooghe.

² Dienst Gynaecologie/Verloskunde, Imeldaziekenhuis, Bonheiden.

³ Universitaire Vrouwenkliniek, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁴ Dienst verloskunde en gynaecologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁵ Centre for Evidence-based Medicine (CEBAM), K.U.Leuven.

⁶ Correspondentieadres: dr. J. Bosteels, Afdeling Gynaecologie/Verloskunde, Imeldaziekenhuis, Imeldalaan 9, 2820 Bonheiden; e-mail: jan.bosteels@hotmail.com

Toen de reproductieve chirurgie in de fertiliteitsgeneeskunde werd geïntroduceerd, waren er geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit hebben bestudeerd in vergelijking met een expectatief beleid of alternatieve fertiliteitsbehandelingen. Nu bestaat het risico dat de reproductieve chirurgie sluimerend van het toneel verdwijnt. De vraagstelling die aan de basis lag van dit artikel is, hoe groot en hoe goed de bestaande evidentie is aangaande de effectiviteit van reproductieve chirurgie vergeleken met alternatieve therapieën voor onvrijwillige kinderloosheid. Is er met andere woorden voldoende solide epidemiologisch bewijs om de grotere consumptie van ivf ten nadele van reproductieve chirurgie te verantwoorden?

Literatuuronderzoek

Methoden

Wij verrichtten een systematisch literatuuronderzoek in MEDLINE, Embase en de Cochrane Library naar gerandomiseerde klinische studies (RCT's) over hysteroscopie en laparoscopie bij de subfertiele populatie met zwangerschap of levendgeboorte als hoofduitkomst. Tevens werden geregistreerde RCT's opgespoord via *Current Controlled Trials*. Bij de verdere studiemethodiek werden de „Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses” (PRISMA)-richtlijnen nauwgezet opgevolgd (7). Observationeel onderzoek, onderzoek in populaties zonder fertiliteitsproblematiek en studies naar diagnostische accuraatheid, technische haalbaarheid of economische aspecten werden uitgesloten. De selectie van studies gebeurde simultaan en onafhankelijk door 2 auteurs. Bij twijfel werd de opinie van een derde auteur gevraagd tot consensus werd bereikt. Globaal was de overeenkomst tussen de 2 auteurs bij de studieselectie zeer goed (κ -waarde: 0,82). Relevante gegevens betreffende de populatie, interventie, controle en uitkomst werden onafhankelijk en simultaan geëxtraheerd door 2 auteurs. Door gebruik van een gestandaardiseerde checklist voor beoordeling van RCT's via de website van het Dutch Cochrane Centre werd een kritische beoordeling van iedere geïncludeerde studie verricht gebaseerd op de interne validiteit, de grootte en de precisie van het geschatte therapeutisch effect en de toepasbaarheid naar de dagelijkse klinische fertiliteitspraktijk (<http://www.dcc.cochrane.org>). De interne validiteit was gebaseerd op de beschrijving van de randomisatiemethodiek, de blinding van de aselecte toewijzing aan één van de beide studiearmen, blinding van artsen, patiënten en effectbeoordelaars, de volledigheid van de follow-up en het al dan niet aanwezig zijn van selectieve uitkomstenrapportering of andere mogelijke vormen van vertekening.

Voor de statistische analyse werd gebruikgemaakt van de RevMan 5-software (versie 5.0.24) van de Cochrane Collaboration. Dichotome data werden verwerkt in 2x2-tabellen. De resultaten van de meta-analysen werden uitgedrukt in relatieve risico's (RR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) via een „fixed

effect”-model (Mantel-Haenszel-test) op voorwaarde dat de er geen significante statistische heterogeniteit kon worden aangetoond. Naar de praktijk werden deze abstracte RR's vertaald in een „number needed-to-treat” (NNT) met 95%-BI's. De berekening van de NNT gebeurde vanuit de RR's: bekomen in de meta-analyse via een wiskundige formule beschikbaar in het *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. De statistische heterogeniteit werd beoordeeld via een Chi²- of I²-test via de downloadbare cochrane software.

De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de individuele studies en de totaliteit van de data gebeurde via een „risk of bias assessment tool” beschikbaar op de website van de Cochrane Collaboration (<http://www.ohg.cochrane.org>). Er werd gebruikgemaakt van GRADE profiler versie 3.2.2.20090501 om aan de verschillende studies „levels of evidence” toe te kennen via een zo objectief mogelijk scoresysteem. Alle aspecten van de studiemethodologie zijn meer uitvoerig beschreven in een recent gepubliceerd systematisch literatuuroverzicht (9).

Resultaten

In totaal werden 64 gerandomiseerde studies over reproductieve chirurgie gevonden met zwangerschapskans of levendgeboorte als hoofduitkomst. Een overzicht van de methodologische kwaliteit is terug te vinden in figuur 1. In ongeveer 75% van alle studies werd de randomisatiemethode adequaat beschreven. In slechts 25% van de studies gebeurde de aselecte toewijzing aan de studiegroepen adequaat geblindeerd. In minder dan 20% van de studies was er sprake van adequate blinding van de onderzoekers en de patiënten. De globale methodologische kwaliteit van alle geïncludeerde RCT's is bijgevolg matig.

De resultaten van de 2 RCT's betreffende de effectiviteit van de laparoscopische behandeling van minimale/milde endometriose bij patiënten met onverklaarde subfertiliteit zijn tegenstrijdig. In de multicentrische EndoCan-studie (n = 348 patiënten) werd een positief

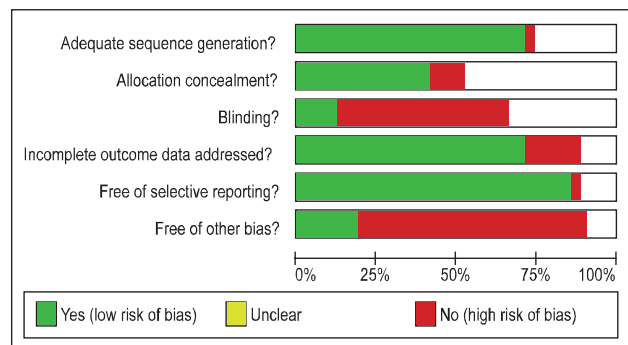


Fig. 1: Overzicht van de methodologische kwaliteit van het geheel van de opgenomen studies. (Met schriftelijke toestemming van de uitgever overgenomen uit (9)).

effect aangetoond van de laparoscopische behandeling van endometriose versus diagnostische laparoscopie (RR: 1,7; 95 %-BI: 1,1-2,5) (10). In de kleinere Italiaanse multicentrische (n = 101 patiënten) studie werd daarentegen geen effect aangetoond (RR: 0,88; 95 %-BI: 0,40-1,9) (11). Men mag gemiddeld 1 extra zwangere patiënte met een doorgaande zwangerschap na 9 maanden verwachten per 8 patiënten met onverklaarde subfertiliteit en geassocieerde minimale/milde endometriose, behandeld met laparoscopische excisie/ablatie en adhesiolyse (NNT: 8; 95 %-BI: 5-32).

Een meta-analyse van 2 RCT's toont een positief effect van de excisie van de cystewand bij subfertiële patiënten met ovariële endometriosecysten groter dan 3 cm doormeter op echoscopie vergeleken met eenvoudige drainage en ablatie voor wat de spontane conceptiekans betreft (RR: 2,8; 95 %-BI: 1,4-5,5) (11, 13). Men mag gemiddeld 1 extra spontaan zwangere patiënte na 12 maanden verwachten per 3 patiënten met subfertiliteit en endometriosecysten groter dan 3 cm, behandeld met een laparoscopische excisie (NNT: 3; 95 %-BI: 2-4). Volgens een kleine monocentrische RCT (n = 99 patiënten) lijkt de kans op zwangerschap na ICSI niet toe te nemen na de laparoscopische behandeling van endometriosecysten met een doormeter tussen 3 en 6 cm vergeleken met het direct opstarten van introcytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) zonder voorafgaande laparoscopische behandeling (14). Het effect is onzeker door het ontbreken van statistische significantie wegens een te klein aantal events (RR: 0,91; 95 %-BI: 0,54-1,5).

Een meta-analyse van 6 RCT's met 439 subfertiële clomifeenresistente patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) toonde geen verschil aan in doorgaand zwangerschapscijfer per koppel tussen laparoscopische ovariële kapseldrilling (LOD) en 3 tot 6 cycli gonadotrofinestimulatie als tweedelijsbehandeling (RR: 1,0; 95 %-BI: 0,83-1,2) (15-20). Er zijn echter beduidend minder meerlingzwangerschappen bij gebruik van de LOD versus gonadotrofinestimulatie, zoals aangetoond door een meta-analyse van 5 RCT's met 166 patiënten (RR: 0,16; 95 %-BI: 0,04-0,58). Men mag gemiddeld 1 patiënte minder met een meerlingzwangerschap na 6

tot 12 maanden follow-up verwachten per 6 patiënten met clomifeenresistente PCOS behandeld met LOD vergeleken met gonadotrofinestimulatie (NNT: 6; 95 %-BI: 4-13) (15, 16, 18-20). Er is geen epidemiologisch bewijs dat bilaterale LOD effectiever is in vergelijking met unilaterale LOD, zoals aangetoond door een meta-analyse van 5 RCT's met 181 patiënten (RR: 0,97; 95 %-BI: 0,75-1,3) (21-25). Dit wordt geïllustreerd in het „forest”-plot in figuur 2.

Een meta-analyse van 4 RCT's met 455 patiënten met een echoscopisch visualiseerbare hydrosalpinx toonde een therapeutisch effect van laparoscopische tubachirurgie vóór geplande ivf-behandeling vergeleken met direct opstarten van ivf zonder voorafgaande chirurgie: er was bijna een verdubbeling van de kans op zwangerschap zoals het forest plot in figuur 3 aantoont (RR: 1,9; 95 %-BI: 1,4-2,7) (26-29). Men mag gemiddeld 1 extra zwangere patiënte verwachten per 7 patiënten met een echoscopisch zichtbare hydrosalpinx vóór ivf na laparoscopische tubachirurgie (NNT: 7; 95 %-BI: 5-11). Een meta-analyse van 2 RCT's met 209 patiënten toont een therapeutisch effect van tubaocclusie vergeleken met het direct opstarten van een ivf-behandeling bij patiënten met echoscopisch aantoonbare hydrosalpinx (27, 28). Er waren driemaal meer zwangerschappen na tubaocclusie versus geen interventie (RR: 3,2; 95 %-BI: 1,7-6,0). Vergeleken met laparoscopische salpingectomie blijkt tubaocclusie minstens even effectief voor het verhogen van de kans op zwangerschap bij ivf-patiënten met echoscopisch zichtbare hydrosalpinx (RR: 1,1; 95 %-BI: 0,85-1,6). Er zijn geen gerandomiseerde studies die de effectiviteit van chirurgie voor tubaire infertiliteit hebben onderzocht vergeleken met een expectatief beleid of ivf.

Gerandomiseerd onderzoek bij 74 patiënten die niet zwanger werden binnen 1 jaar na tubaire microchirurgie toonde een marginale trend voor een hoger cumulatief zwangerschapscijfer na salpingo-ovariolyse bij een „second-look” procedure versus geen second look (30). Het verschil is statistisch niet significant (RR: 1,1; 95 %-BI: 0,66-1,9). In een kleine gerandomiseerde studie werd de effectiviteit onderzocht van de applicatie van hyaluronzuurgel na laparoscopische myomectomie

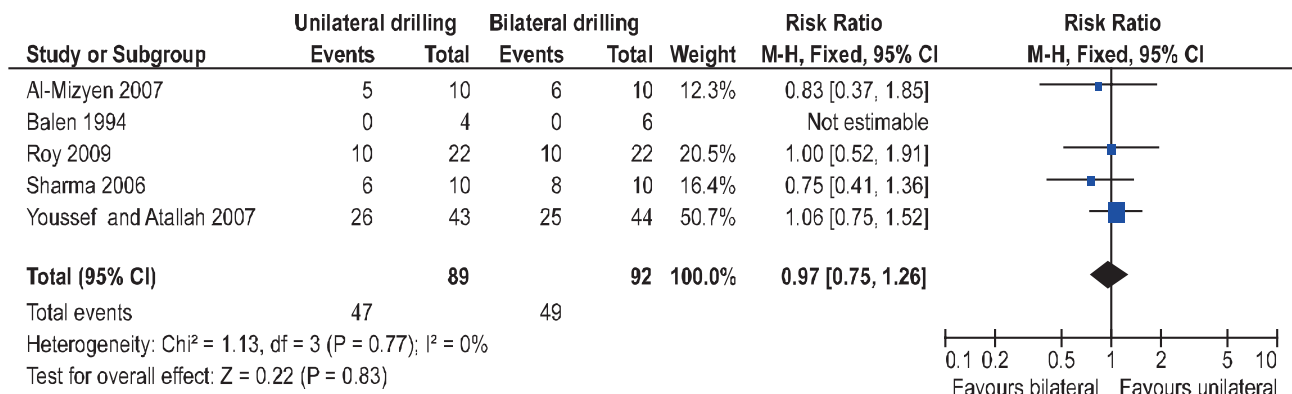


Fig. 2: Effectiviteit van bilaterale versus unilaterale ovariële kapseldrilling. Uitkomst: klinisch zwangerschapscijfer per koppel. (Met schriftelijke toestemming van de uitgever overgenomen uit (9)).

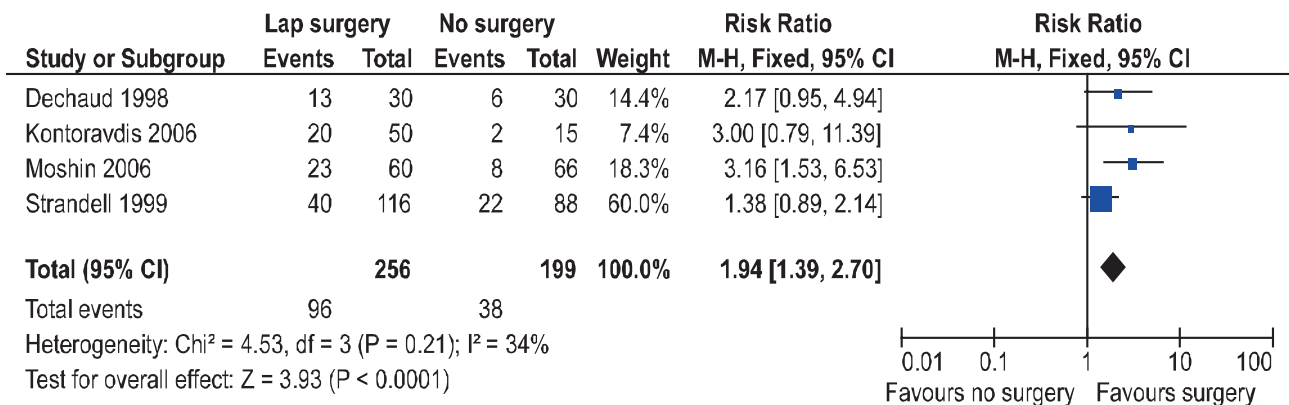


Fig. 3: Effectiviteit van laparoscopische chirurgie op de tuba (alle typen) versus geen chirurgie voor hydrosalpinx. Uitkomst: zwangerschap (alle definities). (Met schriftelijke toestemming van de uitgever overgenomen uit (9)).

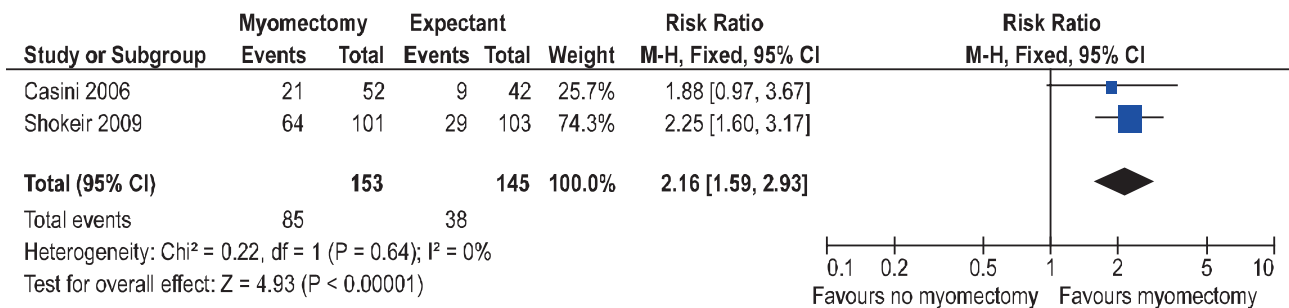


Fig. 4: Hysteroscopische myomectomie versus expectatief beleid bij patiënten met idiopathische subfertiliteit en submucieuze myomen. Uitkomst: klinische zwangerschap. (Met schriftelijke toestemming overgenomen uit (9)).

bij 36 patiënten met ten hoogste 4 fibromen tussen 3 en 10 cm (31). De kans op een spontane zwangerschap of zwangerschap na ovulatie-inductie was dubbel zo hoog bij de met gel behandelde patiënten versus de niet met gel behandelde patiënten (RR: 2,0; 95%-BI: 1,1-3,7).

Een meta-analyse van 2 gerandomiseerde studies bij 309 patiënten met onverklaarde onvruchtbaarheid en submucieuze myomen bevestigt een therapeutisch effect van de hysteroscopische myomectomie versus een expectatief beleid (32, 33). De kans op een spontane klinische zwangerschap is verdubbeld na een hysteroscopische myomectomie (RR: 2,2; 95%-BI: 1,6-2,9) zoals geïllustreerd in figuur 4. Men mag 1 extra patiënte met een klinische zwangerschap verwachten per 3 patiënten met onverklaarde subfertiliteit en submucieuze myomen na een hysteroscopische myomectomie (NNT: 3; 95%-BI: 2-5). Slechts 1 gerandomiseerde studie onderzocht een mogelijk therapeutisch effect van de chirurgische verwijdering van intramurale en/of subserosale myomen kleiner dan 4 cm bij 87 patiënten met onverklaarde subfertiliteit (31). Ondanks een trend tot hogere klinische zwangerschapscijfers na 12 maanden in de myomectomiegroep vergeleken met de groep met expectatief beleid, is er geen definitieve evidentie voor een therapeutisch effect omdat de verschillen statistisch niet significant waren (RR: 1,2; 95%-BI: 0,75-1,9).

Een gerandomiseerd onderzoek bij 155 subfertiele vrouwen met indicatie voor intra-uteriene inseminatie (IUI) toonde geen therapeutisch effect van een laparoscopie vóór IUI versus IUI gevolgd door laparoscopie zo er geen zwangerschap optrad na meerdere IUI-cycli (RR: 0,89, 95%-BI: 0,64-1,2) (34).

De hysteroscopische verwijdering van endometriale poliepen, gevisualiseerd met transvaginale dopplerechoscopie, verdubbelt de kans op een klinische zwangerschap vergeleken met een eenvoudige hysteroscopie en poliepbiopsie volgens een gerandomiseerd onderzoek bij 215 subfertiele patiënten met indicatie voor IUI (RR: 2,2; 95%-BI: 1,6-3,1) (35). Men mag gemiddeld 1 extra patiënte met een klinische zwangerschap verwachten per 3 subfertiele patiënten met echoscopisch zichtbare endometriale poliepen na een hysteroscopische poliepectomie vergeleken met een eenvoudige diagnostische hysteroscopie met biopsie (NNT: 3; 95%-BI: 2-5).

Het uitvoeren van een ambulante hysteroscopie bij patiënten met ten minste 2 gefaalde ivf-pogingen verdubbelt de kans op een klinische zwangerschap vergeleken met het onmiddellijk opstarten van ivf. Dit therapeutische effect wordt consistent aangetoond door 2 goed opgezette gerandomiseerde studies bij een vergelijkbare patiëntenpopulatie (36, 37). Beide studies werden gepoold in een meta-analyse in een totaal van 941

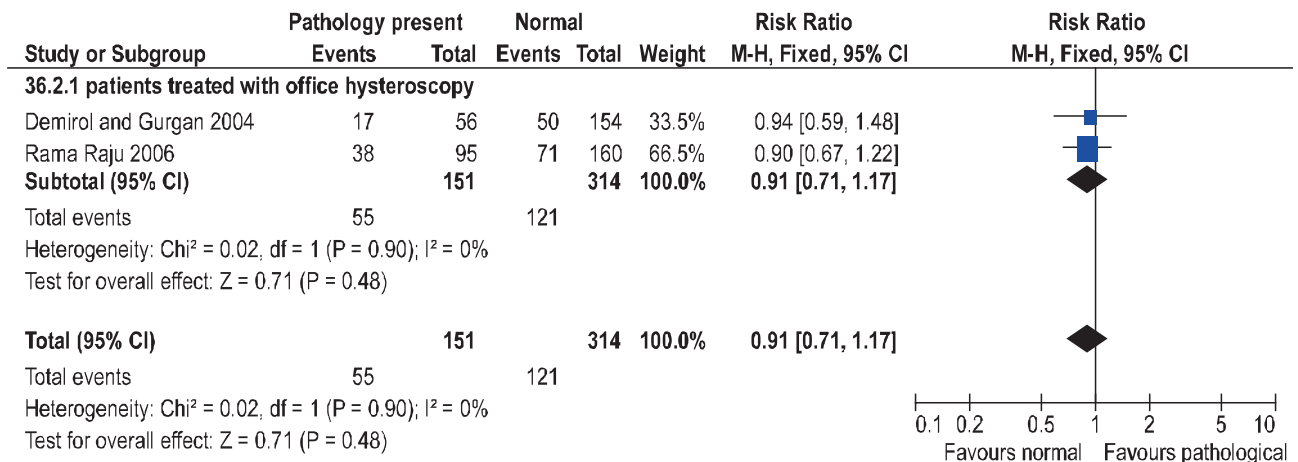


Fig. 5: Subgroepanalyse: zwangerschap in de groep zonder pathologie versus de groep met behandelde pathologie in 465 patiënten met herhaald in-vitrofertilisatie(ivf)-falen, die voorafgaand aan een volgende ivf-poging eerst een ambulante hysteroscopie ondergingen. Uitkomst: klinische zwangerschap.

subfertiele patiënten (RR: 1,6; 95%-BI: 1,3-1,9). Men mag gemiddeld 1 extra patiënte met een klinische zwangerschap verwachten per 7 patiënten met minstens 2 gefaalde ivf-pogingen na een diagnostische hysteroscopie vergeleken met het direct opstarten van een volgende ivf-poging (NNT: 7; 95%-BI: 5-12). Via een subgroepanalyse – vermoedelijk post hoc – kon worden aangetoond dat het therapie-effect aanwezig bleef, ongeacht of er bij hysteroscopie pathologie kon worden aangetoond en desgevallend behandeld of niet: er was geen verschil in uitkomst tussen een groep zonder pathologie en een groep met behandelde pathologie bij de 465 patiënten die voorafgaandelijk een hysteroscopie ondergingen (RR: 0,91; 95%-BI: 0,71-1,2). Dit wordt geïllustreerd in figuur 5.

Bespreking

In deze systematische review van de literatuur met gerandomiseerde studies werd in enkele specifieke klinische situaties matig goed epidemiologisch bewijs gevonden voor de effectiviteit van reproductieve chirurgie.

De laparoscopische behandeling van minimale en milde endometriose bij patiënten met overigens onverklaarde subfertiliteit verhoogt meer dan waarschijnlijk de kans op een doorgaande zwangerschap en een levendgeboren kind vergeleken met een louter diagnostische laparoscopie, maar de 2 voornaamste gerandomiseerde studies rapporteren tegenstrijdige resultaten, wat de kans op waarheid van deze stelling situeert tussen 40 en 80% (38).

Excisie van endometriosecysten, laparoscopische ovariële kapseldrilling bij patiënten met clomifeenresistentie en laparoscopische tubachirurgie bij patiënten met een echoscopisch zichtbare hydrosalpinx die ivf moeten ondergaan, zijn eveneens effectieve behandelingsmodaliteiten. Hysteroscopische poliepectomie vóór IUI, hysteroscopische myomectomie en hysteroscopie, al dan niet

operatief, bij patiënten met herhaald ivf-falen verhogen eveneens de kans op een goede reproductieve uitkomst.

In dit systematisch literatuuroverzicht werden enkel gerandomiseerde studies opgenomen omdat de gerandomiseerde studie als gouden standaard geldt bij het beoordelen van de effectiviteit van een therapeutische interventie. Desalniettemin blijft de globale kwaliteit van de opgenomen studies middelmatig, zoals hogerop beschreven.

In ieder geval wordt de reproductieve chirurgie getoetst met de maatstaf „gerandomiseerd onderzoek”: deze gunstige trend (39, 40), overgeërfd vanuit de reproductieve geneeskunde (39, 41, 42), is spijtig genoeg niet merkbaar in de meerderheid van de chirurgische subdisciplines. Hiervoor bestaan waarschijnlijk verschillende verklaringen. Het blinderen van patiënten en behandelend chirurgen is in de praktijk vaak onmogelijk of niet deontologisch. Bovendien hebben verschillende chirurgen een verschillende expertise in het uitvoeren van verschillende technische procedures. Op basis van de gegevens van dit systematisch literatuuroverzicht is er in de nabije toekomst zeker nood aan nog meer gerandomiseerd en pragmatisch klinisch onderzoek om de plaats van de reproductieve chirurgie ten opzichte van de MBV beter te duiden. Zo ontbreekt tot op heden een gerandomiseerd onderzoek dat reproductieve tubachirurgie „head-to-head” met ivf vergelijkt qua effectiviteit. In een tijd waar geneeskunde steeds technologischer wordt – dus duurder – en de beschikbare middelen steeds schaarser, is het kosteneconomisch niet verantwoordbaar om ivf in steeds toenemende mate toe te passen zonder een vergelijkende kosteneffectiviteitsstudie.

Dit systematisch literatuuroverzicht heeft 3 beperkingen. Detectiebias kan niet worden uitgesloten omdat de literatuurzoekactie geen MeSH-termen bevatte voor endometriose, fibromen, poliepen en tubapathologie. Mogelijk werden hierdoor een aantal kleinere gerandomiseerde studies gemist. Een tweede mogelijke bron van detectiebias betreft het feit dat deze auteursgroep reeds eerder 2 reviews heeft gepubliceerd over de positie van

de laparoscopie en de hysteroscopie in de fertiliteitskliniek (1, 6). Een derde belangrijke beperking betreft de vaststelling dat de auteurs van de meerderheid van de opgenomen studies bijna steeds het gebruik van 'time-to-event' uitkomstmaten hebben verwaarloosd; dit leidt zonder meer tot een onderschatting van het werkelijke vruchtbaarheidsbevorderende effect van een interventie in het domein van de reproductieve geneeskunde. Daarom zouden auteurs van toekomstige gerandomiseerde studies over reproductieve chirurgie aandacht moeten besteden aan dit zo belangrijke tijd-effectverband.

Besluit

De hoofdconclusie van dit systematisch literatuuroverzicht van 64 gerandomiseerde studies is dat de bestaande gegevens een voordeel aantonen van reproductieve chirurgie vergeleken met therapeutische alternatieven ondanks de globaal middelmatige kwaliteit van de beperkte beschikbare evidentie. Reproductieve chirurgie heeft het voordeel van een duurzame oplossing te bieden, die toekomstige concepties kan vergemakkelijken in tegenstelling tot medisch begeleide voortplanting (MBV) waar telkens opnieuw vanaf het startpunt moet worden herbegonnen.

Vooraleer in-vitrofertilisatie systematisch de plaats van reproductieve tubachirurgie kan innemen, moet eerst het solide epidemiologisch bewijs worden geleverd voor een hogere effectiviteit van MBV voor de indicatie van tubaire infertiliteit.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

How effective is reproductive surgery in treating female subfertility?

The role of reproductive surgery is declining due to the widespread availability of assisted reproductive technology, but an evidence-based foundation for this decline is lacking. Thus a systematic review of the literature was performed. The methodological quality of the 64 detected randomised trials was mediocre.

The laparoscopic treatment of minimal/mild endometriosis might increase the pregnancy rate, though the two major studies report conflicting results. Excision of the endometriotic cyst wall increases the spontaneous conception rate (RR: 2.8; 95% CI: 1.4-5.5). Laparoscopic ovarian drilling results at least in equal pregnancy rates as gonadotropin treatment (RR: 1.0; 95% CI: 0.83-1.2), but decreases the multiple pregnancy rate (RR: 0.16; 95% CI: 0.04-0.58). Salpingectomy for hydrosalpinx

prior to IVF improves the pregnancy rate (RR: 1.9; 95% CI: 1.4-2.7). The hysteroscopic removal of polyps prior to IUI increases the pregnancy rate (RR: 2.2; 95% CI: 1.6-3.1). Myomectomy for submucosal fibroids results in higher pregnancy rates (RR: 2.2; 95% CI: 1.6-2.9). The removal of intramural/subserosal fibroids reveals a beneficial trend, albeit not statistically significant (RR: 1.2; 95% CI: 0.75-1.9). Hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure increases the pregnancy rates even in the absence of pathology (RR: 1.6; 95% CI: 1.3-1.9).

It is concluded that a benefit may exist for some surgical reproductive interventions. Due to the limited evidence caution is actually indicated in providing clinical practice guidelines for reproductive surgery. Therefore we presented in this systematic literature review only „levels of evidence“. More research is needed to define the overall cost-effectiveness of reproductive surgery compared to ART.

Literatuur

1. BOSTEELS J, VAN HERENDAEL B, WEYERS S, D'HOOGHE T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 477-485.
2. LITTMAN E, GIUDICE L, LATHI R, BERKER B, MILKI A, NEZHAT C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005; 84: 1574-1578.
3. KENNEDY S, BERGQVIST A, CHAPRON C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
4. FATUM M, LAUFER N, SIMON A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? *Hum Reprod* 2002; 17: 1-3.
5. FORMAN RG, ROBINSON JN, MEHTA Z, BARLOW DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod* 1993; 8: 53-55.
6. BOSTEELS J, WEYERS S, PUTTEMANS P, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 1-11.
7. MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PRISMA Group. BMJ* 2009; 339: b2535 (doi: 10.1136/bmj.b2535).
8. HIGGINS JP, GREEN S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chisester, Wiley-Blackwell, 2008.
9. BOSTEELS J, WEYERS S, MATHIEU C, MOL BWJ, D'HOOGHE T. The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of female infertility: facts, views and vision. *F, V & V in ObGyn* 2010; 2: 232-252.
10. MARCOUX S, MAHEUX R, BÉRUBÉ S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997; 337: 217-222.
11. PARAZZINI F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod* 1999; 14: 1332-1334.
12. ALBORZI S, MOMTAHAN M, PARSANEZHAD ME, DEHBASHI S, ZOLGHADRI J, ALBORZI S. A prospective randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82: 1633-1637.
13. BERETTA P, FRANCHI M, GHEZZI F, BUSACCA M, ZUPI E, BOLIS P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of

- endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 1176-1180.
14. DEMIROL A, GUVEN S, BAYKAL C, GURGAN T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 639-643.
 15. BAYRAM N, VAN WELY M, BOSSUYT P, VAN DER VEEN F. Randomised clinical trial of laparoscopic electrocoagulation of the ovaries versus recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Abstract 0-148 of the 17th Annual Meeting of the ESHRE, 2001 July 1-4; Lausanne (Switzerland).
 16. FARQUHAR CM, WILLIAMSON K, GUDIX G, JOHNSON NP, GARLAND J, SADLER L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene-Fcitra resistant polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 404-411.
 17. GHAFARNEGAD M, ARJMAND N, KHAZAEIPOUR Z. Pregnancy rate of gonadotrophin therapy and laparoscopic ovarian electrocautery in polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate: a comparative study. *Tehran Univ Med J* 2010; 67: 712-717.
 18. KAYA H, SEZIK M, OZKAYA O. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: Laparoscopic ovarian multi-needle intervention. *J Minim Invasive Gynaecol* 2005; 12: 355-358.
 19. LAZOVIC G, MILACIC D, TERZIC M, SPREMOVIC S, MITIJASEVIC S. Medicaments or surgical therapy of PCOS. *Fertil Steril* 1998; 70: S472.
 20. VEGETTI W, RAGNI G, BARONI E, et al. Laparoscopic ovarian drilling versus low-dose pure FSH in anovulatory clomiphene-resistant patients with polycystic ovarian syndrome: randomized prospective study. *Hum Reprod* 1998; 13: 120.
 21. AL-MIZYEN E, GRUDZINSKAS JG. Unilateral laparoscopic ovarian diathermy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 88: 1678-1680.
 22. BALEN AH, JACOBS HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994; 62: 921-925.
 23. ROY KK, BARUAH J, MODA N, KUMAR S. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 573-578.
 24. SHARMA M, KRIPLANI A, AGARWAL N. Laparoscopic bipolar versus unipolar ovarian drilling in infertile women with resistant polycystic ovarian syndrome. *J Gynecol Surg* 2006; 22: 105-111.
 25. YOUSSEF H, ATALLAH MM. Unilateral ovarian drilling in polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 457-462.
 26. DÉCHAUD H, DAURÈS JP, ARNAL F, HUMEAU C, HÉDON B. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. *Fertil Steril* 1998; 69: 1020-1025.
 27. KONTORAVDIS A, MAKRAKIS E, PANTOS K, BOTIS D, DELIGEOROGLOU E, CREATSAS G. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2006; 86: 1642-1649.
 28. MOSHIN V, HOTINEANU A. Reproductive outcome of the proximal occlusion prior to IVF in patients with hydrosalpinx. Abstract P-503. Abstract of the 22nd Annual Meeting of the ESHRE; 2006 June 18-21; Prague (Check Republic). *Hum Reprod* 2006; 21: i193-i194.
 29. STRANDELL A, LINDHARD A, WALDENSTRÖM U, THORBURN J, JANSON PO, HAMBERGER L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14: 2762-2769.
 30. TULANDI T, FALCONE T, KAFKA I. Second-look operative laparoscopy 1 year following reproductive surgery. *Fertil Steril* 1989; 52: 421-424.
 31. PELLICANO M, GUIDA M, BRAMANTE S, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005; 83: 498-500.
 32. CASINI ML, ROSSI F, AGOSTINI R, UNFER V. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106-109.
 33. SHOKEIR T, EL-SHAFFI M, YOUSEF H, ALLAM AF, SADEK E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2009; 92: 724-729.
 34. TANAHATOE SJ, LAMBALK CB, HOMPES PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod* 2005; 20: 3225-3230.
 35. PÉREZ-MEDINA T, BAJO-ARENAS J, SALAZAR F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1632-1635.
 36. DEMIROL A, GURGAN T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 590-594.
 37. RAMA RAJU GA, SHASHI KUMARI G, KRISHNA KM, PRAKASH GJ, MADAN K. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 160-164.
 38. SMULDERS YM, LEVI M, STEHOUEWER CD, KRAMER MH, THUIS A. De rol van epidemiologisch bewijs in de zorg voor individuele patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1910.
 39. JOHNSON NP, SELMAN T, ZAMORA J, KHAN KS. Gynaecologic surgery from uncertainty to science: evidence-based surgery is no passing fad. *Hum Reprod* 2008; 23: 832-839.
 40. SELMAN TJ, JOHNSON NP, ZAMORA J, KHAN KS. Gynaecologic surgery from uncertainty to science: evolution of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2008; 23: 827-831.
 41. JOHNSON N, PROCTOR M, FARQUHAR CM. Gaps in the evidence for fertility treatment-an analysis of the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group database. *Hum Reprod* 2003; 18: 947-954.
 42. VANDEKERCKHOVE P, O'DONOVAN PA, LILFORD RJ, HARADA TW. Infertility treatment: from cookery to science. The epidemiology of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1005-1036.